

U. PORTO

FMUP FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2016/2017

Rita Carvalho da Silva Pereira

Colonização Bacteriana em Crianças com Bronquiectasias

Bacterial Colonisation in Children with Bronchiectasis

março, 2017

FMUP

Rita Carvalho da Silva Pereira

Colonização Bacteriana em Crianças com Bronquiectasias

Bacterial Colonisation in Children with Bronchiectasis

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Pediatria Médica

Tipologia: Dissertação

Trabalho efetuado sob a Orientação de:

Doutora Inês Azevedo

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:

Acta Médica Portuguesa

março, 2017

FMUP

Eu, **Rita Carvalho da Silva Pereira**, abaixo assinado, nº mecanográfico **201100054**, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 17/03/2017

Assinatura conforme cartão de identificação:

Rita Carvalho da Silva Pereira

NOME

Rita Carvalho da Silva Pereira

NÚMERO DE ESTUDANTE

201100054

E-MAIL

ritaspereira2@gmail.com

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Pediatria Médica

TÍTULO DISSERTAÇÃO/~~MONOGRAFIA~~ (riscar o que não interessa)

Colonização Bacteriana em Crianças com Bronquiectasias

ORIENTADOR

Maria Inês Ferreira Águeda de Azevedo

COORDINADOR (se aplicável)

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA TRABALHO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input type="checkbox"/>
É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTA TRABALHO (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input checked="" type="checkbox"/>
DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTA TRABALHO.	<input type="checkbox"/>

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 17/03/2017

Assinatura conforme cartão de identificação: Rita Carvalho da Silva Pereira

*Dedico este trabalho à minha família
pelo apoio incondicional,
aos meus pais e ao meu irmão
por terem sempre acreditado que era possível*

Colonização Bacteriana em Crianças com Bronquiectasias

Bacterial Colonisation in Children with Bronchiectasis

Rita PEREIRA¹, Manuel FERREIRA-MAGALHÃES^{2,4}, Catarina FERRAZ², Inês AZEVEDO^{2,3,5}

1. Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

2. Serviço de Pediatria, Hospital Pediátrico Integrado, Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal.

3. Serviço de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

4. CINTESIS - Centro de Investigação em Tecnologias e Sistemas de Informação em Saúde, Porto, Portugal.

5. EpiUnit, Instituto de Saúde Pública, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

Autor correspondente:

Inês Azevedo

E-mail: iazevedo@med.up.pt

Endereço: Serviço de Pediatria, Faculdade de Medicina do Porto, Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4200–319, Porto, Portugal

COLONIZAÇÃO BACTERIANA EM CRIANÇAS COM BRONQUIECTASIAS

RESUMO

Introdução: Existem lacunas no conhecimento da colonização bacteriana em crianças com bronquiectasias não-fibrose cística (BNFC).

Objetivos: Analisar longitudinalmente o estado respiratório microbiológico numa população de crianças com BNFC.

Métodos: Realizou-se uma análise retrospectiva das amostras respiratórias microbiológicas, obtidas no seguimento clínico de rotina, numa amostra de conveniência de crianças com BNFC seguidas em consulta de Pneumologia Pediátrica de junho 2011 a junho de 2016.

Resultados: Foram incluídas 31 crianças (58% do género feminino), com uma mediana de idade na primeira consulta de 9,0 anos. A duração mediana de seguimento foi de 3,9 anos. As principais etiologias subjacentes às bronquiectasias foram pós-infecciosas (n=12, 38,7%), paralisia cerebral (n=6, 19,4%) e idiopática (n=5, 16,1%). Em 83,9% das crianças (n=26), foi identificado pelo menos um patógeno em cultura. Das 121 amostras respiratórias obtidas durante o período de estudo, 72 (59,5%) foram positivas. Os agentes mais comumente identificados foram *Haemophilus influenzae* (n=34), *Pseudomonas aeruginosa* (n=15) e *Streptococcus pneumoniae* (n=11).

Discussão: A maioria das crianças com BNFC teve pelo menos uma cultura respiratória positiva. Mais de metade das amostras foram positivas. O *Haemophilus influenzae* foi o agente mais comum isolado.

Conclusão: Este estudo reforça o papel do rastreio regular da colonização bacteriana em crianças com BNFC.

Palavras-chave: Bronquiectasias; Crianças; Bactérias

ABSTRACT

Introduction: There are gaps in the knowledge of bacterial colonisation in children with non-cystic fibrosis bronchiectasis (NCFB).

Objectives: We aimed to analyse the longitudinal microbiological respiratory status, in a population of children with NCFB.

Methods: Convenience sample of children with NCFB followed in a Paediatric Pulmonology unit. We performed a retrospective analysis of the microbiological respiratory specimens, obtained in routine clinical follow-up, from June/2011-2016.

Results: 31 children (58 % girls) were included, with a median age at first visit of 9.0 years old. The median follow-up duration was 3.9 years. The main causes for bronchiectasis were post-

infectious (n=12, 38.7%), cerebral palsy (n=6, 19.4%) and idiopathic (n=5, 16.1%). In 83.9% of the children (n=26) at least one positive cultural specimen was identified. From the 121 respiratory specimens obtained during the study period, 72 (59.5%) were positive. The most common agents identified were *Haemophilus influenzae* (n=34), *Pseudomonas aeruginosa* (n=15) and *Streptococcus pneumoniae* (n=11).

Discussion: The majority of children with NCFB had, at least, one positive respiratory culture. More than half of the specimens were positive. *Haemophilus influenzae* was the most common agent isolated.

Conclusion: This study reinforces the role of screening bacterial colonization on a regular basis in children with NCFB.

Keywords: Bronchiectasis; Children; Bacteria

INTRODUÇÃO

As bronquiectasias, inicialmente descritas por Laënnec ¹, como uma doença pulmonar crónica e altamente debilitante, caracterizada por tosse produtiva persistente de expectoração frequentemente purulenta e infeções respiratórias recorrentes ², condicionam diminuição da função pulmonar e redução da qualidade de vida ³⁻⁵.

Em termos fisiopatológicos, consistem na dilatação e espessamento irreversíveis das paredes brônquicas, devido à inflamação crónica causada pela inadequada *clearance* de vários microrganismos e infeções recorrentes do trato respiratório inferior ⁶⁻⁸. Existe um modelo explicativo da génese das bronquiectasias de "ciclo vicioso" ⁹, conceito originalmente proposto por Cole, de colonização bacteriana persistente, acumulação anormal de muco e de aumento de mediadores inflamatórios, o que gera enfraquecimento das defesas do hospedeiro, obstrução das vias aéreas e destruição do parênquima pulmonar ¹⁰⁻¹². Embora estes mecanismos ainda não estejam totalmente esclarecidos, especula-se que fatores anatómicos, inflamação e infeção crónica e o estado imunitário do hospedeiro possam desempenhar importantes papéis no desenvolvimento das bronquiectasias ¹²⁻¹⁴.

O diagnóstico definitivo de bronquiectasias requer tomografia computadorizada de alta resolução, a qual pode classificá-las como focais ou difusas, cilíndricas, varicosas ou saculares¹³, ¹⁵. Estes avanços tecnológicos e o aumento da consciencialização para a doença permitiram que se tornasse um diagnóstico crescente e que a sua identificação fosse mais precoce ^{1, 3, 4}.

As bronquiectasias estão associadas a uma grande variedade de condições subjacentes ¹⁵⁻¹⁷, nomeadamente a Fibrose Cística (FC) ². Existem diversas etiologias causais para bronquiectasias não associadas a FC (BNFC) como pós-infeciosas e imunodeficiências, mas em mais de 50% das BNFC a causa não é conhecida ^{13, 15}. Embora a etiologia das BNFC esteja pouco esclarecida nas crianças, uma meta-análise recente sugere que exista uma condição subjacente em 60% dos casos ¹⁵.

A identificação dos agentes bacterianos colonizados nas secreções respiratórias e a administração de terapia antimicrobiana apropriada podem ajudar a interromper o ciclo vicioso inflamação-infeção^{16, 18}. A cultura da expectoração é uma ferramenta diagnóstica simples, não invasiva e de baixo custo para avaliar o padrão de colonização brônquica em pacientes clinicamente estáveis com bronquiectasias ¹⁸. Os agentes potencialmente patogénicos mais frequentemente isolados na cultura da expectoração de doentes adultos com BNFC são *Haemophilus influenzae* e *Pseudomonas aeruginosa*, seguidos de *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis* e gram-negativos entéricos ^{10, 19}. O *Haemophilus influenzae* é o agente patogénico mais comum a causar infeção crónica em

BNFC¹⁶. Cerca de um terço dos doentes com BNFC são cronicamente colonizadas com *Pseudomonas aeruginosa*, o que causa declínio acelerado da função pulmonar, maior frequência de exacerbações, aumento do risco de hospitalização e aumento da morbimortalidade ^{13, 20}. Na criança, a colonização bacteriana está amplamente estudada na FC ²¹, mas a informação é escassa em BNFC.

Neste estudo procuramos avaliar a colonização bacteriana numa amostra de crianças com BNFC seguidas em consulta hospitalar.

MATERIAL E MÉTODOS

Este é um estudo longitudinal retrospectivo, feito numa população de idade inferior a 18 anos, com o diagnóstico de BNFC, seguida em consulta de Pneumologia Pediátrica no Centro Hospitalar S. João (CHSJ), Porto, Portugal. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para a Saúde do CHSJ, segundo as normas internacionais e nacionais em investigação clínica.

Selecionámos uma amostra de conveniência de indivíduos seguidos em consulta de Pneumologia Pediátrica e com exames bacteriológicos de secreções respiratórias efetuados no período compreendido entre 1 de Junho de 2011 e 1 de Junho de 2016. Excluíram-se crianças com bronquiectasias associadas a FC.

Após autorização do Responsável pelo Acesso à Informação do CHSJ, acedemos à base de dados dos GDH (Grupos de Diagnósticos Homogéneos) e selecionámos os doentes com codificação clínica de Bronquiectasias ("494 - Bronquiectasias", "4940 - Bronquiectasias Sem Exacerbação Aguda" e "4941 - Bronquiectasias Com Exacerbação Aguda"), que cumprissem os critérios de inclusão e com exclusão dos doentes diagnosticados com FC.

Para caracterização da amostra extraíram-se os seguintes dados do processo clínico informático, através da plataforma Sistema Clínico (SCLínico®): idade, género, data da primeira e última consulta dentro do período de análise, etiologia das bronquiectasias, resultado dos exames bacteriológicos das secreções respiratórias e antibiograma respetivos.

Registámos estes dados de forma anonimizada e realizámos a análise estatística utilizando o programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS®) versão 24. Os resultados de estatística descritiva foram apresentados na forma de frequências e proporções nas variáveis categóricas, como medianas em variáveis contínuas com distribuição não normal e em médias nas variáveis contínuas com distribuição normal.

Neste estudo assume-se como colonização, a identificação de um determinado agente patogénico numa única cultura, e como co-infecção, o crescimento de dois ou mais patogéneos numa mesma cultura. Define-se também cultura dupla, como o isolamento de duas bactérias numa cultura, e cultura tripla, a identificação de três agentes bacterianos numa cultura.

RESULTADOS

De uma amostra de 31 crianças com BNFC, 18 eram do género feminino (58%), e tinham uma mediana de idade na primeira consulta efetuada dentro do período de análise de 9,0 anos (Tabela 1). No período em estudo, os doentes tiveram uma mediana de tempo de seguimento em consulta de 3,9 anos (Tabela 1). As principais etiologias das BNFC encontradas foram bronquiectasias pós-infecciosas (n=12, 38,5%), paralisia cerebral (n=6, 19,4%) e idiopática (n=5, 16,1%) (Tabela 1).

Os doentes com bronquiectasias pós-infecciosas tinham uma idade mediana na primeira consulta de 9,5 anos e uma mediana de tempo entre consultas no período de seguimento de 3,6 anos; 83,3% destes doentes tiveram pelo menos uma cultura positiva para um dado agente bacteriano (Tabela 2). Dez destas doze crianças tiveram pelo menos uma cultura com crescimento de *Haemophilus influenzae* (Tabela 3).

Os doentes com paralisia cerebral como causa das bronquiectasias tinham à data da primeira consulta uma idade mediana de 12 anos e um tempo de seguimento em consulta de 4,8 anos. Todos os doentes com paralisia cerebral estiveram pelo menos uma vez colonizados durante o período de seguimento (Tabela 2). Metade das 6 crianças com paralisia cerebral tiveram em algum momento do estudo uma ou mais culturas positivas para *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e *Serratia marcescens* (Tabela 3).

Os doentes cuja a etiologia das bronquiectasias ainda não está esclarecida, idiopática, tinham 7,0 anos como idade mediana na primeira consulta e um período de seguimento em consulta de 3,9 anos. Quatro destas cinco crianças tiveram uma ou mais culturas com crescimento bacteriano (Tabela 2), no mesmo número crianças foi identificada colonização por *Haemophilus influenzae* (Tabela 3).

Colonização e co-infecção bacteriana

Foram colhidas 121 amostras de secreções respiratórias durante período em análise, no contexto de visitas hospitalares em consultas programadas, urgentes ou internamento, das quais 72 (59,5%) foram positivas. Nestas colheitas, os agentes mais comumente identificados foram *Haemophilus influenzae* (n=34), seguido de *Pseudomonas aeruginosa* (n=15) e *Streptococcus pneumoniae* (n=11) (Tabela 4). Identificou-se co-infecção, ou seja, colonização por outros agentes bacterianos numa mesma cultura, em 53,3% das colheitas positivas para *Pseudomonas aeruginosa*, em 45,5% das culturas positivas para *Streptococcus pneumoniae* e em 20,6% das amostras com crescimento de *Haemophilus influenzae* (Tabela 4).

Em 83,9% (n=26) das crianças pelo menos um patógeno foi identificado em cultura, 20% destas crianças estiveram a dado momento do estudo co-infetadas (Tabela 1). Dos doentes colonizados, 20 tiveram uma ou mais culturas com crescimento de *Haemophilus influenzae*, 8 doentes tiveram colonizadas por *Streptococcus pneumoniae* e 6 por *Pseudomonas aeruginosa* (Tabela 3). Foi identificado co-infecção em 66,7% dos doentes colonizados por *Pseudomonas aeruginosa*, em metade dos doentes colonizados por *Streptococcus pneumoniae* e em 20% dos doentes colonizados com *Haemophilus influenzae* (Tabela 3).

Haemophilus influenzae

O *Haemophilus influenzae* foi o agente potencialmente patogénico mais frequentemente isolado tanto por doente, quanto por amostra de secreções respiratórias. Foi isolado em 20 das 31 crianças (Tabela 3) e em 34 das 121 amostras colhidas durante o período de seguimento deste estudo (Tabela 4). Sete das colheitas colonizadas por este agente registou-se co-infecção (Tabela 4). Destas colheitas co-infetadas, seis foram culturas duplas e uma foi cultura tripla (Tabela 5). Das culturas duplas, em três isolou-se *Pseudomonas aeruginosa*, em duas *Streptococcus pneumoniae* e numa cultura identificou-se *Citrobacter freundii* (Tabela 5). Na cultura tripla encontrada foi isolada *Pseudomonas aeruginosa* e *Serratia marcescens* (Tabela 5).

Nos testes de sensibilidade antibiótica das 34 amostras com isolamento por *Haemophilus influenzae*, 14 evidenciaram resistência a um dos antibióticos testados, 11 dos quais a Trimetoprim-Sulfametaxazol e 3 a Ampicilina.

DISCUSSÃO

Neste estudo, observámos que a maioria (83,9%) das crianças com BNFC estavam colonizadas por uma ou mais bactérias. O *Haemophilus influenzae* foi o agente bacteriano identificado nas culturas de 20 dos 31 doentes em estudo. O conhecimento sobre a colonização brônquica das BNFC em doentes em idade pediátrica deriva em grande medida de estudos em adultos, dada a escassez de trabalhos de investigação aplicados em crianças. Torna-se cada vez mais pertinente estudos que visem avaliar a colonização bacteriana das BNFC numa população pediátrica.

No seguimento de um estudo não publicado realizado no CHSJ em 2009, que procurou conhecer a colonização bacteriana em crianças com BNFC acompanhadas em consulta de Pneumologia Pediátrica ²², surgiu a necessidade de aprofundar e atualizar o conhecimento sobre a colonização bacteriana. Reconhecemos que a amostra de conveniência dos dois estudos não é exatamente a mesma, em virtude de estarmos a estudar crianças com idade compreendida entre 0 e 18 anos; com o intervalo de tempo existente entre os dois estudos, recrutamos crianças diferentes. Ainda assim, a comparação entre os resultados obtidos revela-se útil na vigilância da colonização bacteriana.

Verificámos que, tal como no estudo prévio e em estudos epidemiológicos realizados em doentes adultos, as BNFC afetam mais o género feminino ^{7, 9, 22}. Como seria de esperar, atendendo ao reportado por outros autores, a causa pós-infeciosa foi a etiologia identificada mais comum ^{15, 22}. A paralisia cerebral foi a segunda etiologia mais frequente; este grupo é o que tem uma mediana de tempo de seguimento em consulta superior (4,8 anos) e todas estas crianças estiveram pelo menos uma vez colonizadas por uma bactéria.

Segundo uma meta-análise recente sobre etiologias em crianças com BNFC ¹⁵, seria expectável que as imunodeficiências fossem uma das mais comuns etiologias identificadas. Contudo, não identificámos esta etiologia na nossa amostra de doentes, o que provavelmente se deverá ao facto daqueles doentes serem seguidos apenas em consulta das Imunodeficiências, consequentemente não cumprem o critério de inclusão, o de ter seguimento em consulta de Pneumologia Pediátrica. Contrariamente ao que seria de esperar pelo estudo supramencionado, não encontramos Síndrome de Down ou outras síndromes malformativas como uma das principais causas de bronquiectasias ²². Tal facto poderá dever-se à diminuição do número de crianças com estas síndromes e ao acompanhamento clínico mais efetivo destas crianças.

Em ambos os trabalhos ²², foram incluídos na amostra de conveniência crianças sem FC com seguimento em consulta de Pneumologia Pediátrica. No presente estudo, dessas crianças foram apenas selecionadas as que tinham efetuado exames bacteriológicos das secreções

respiratórias no período em análise. Percebe-se que, dado a obrigatoriedade de terem pelo menos um exame cultural, o número de doentes selecionados para estudo seja inferior e que a proporção de doentes colonizados seja superior ao observado no estudo de 2009.

De acordo com a literatura sobre colonização bacteriana das BNFC em adultos, observámos que a maioria das crianças com BNFC tiveram pelo menos uma cultura positiva ^{10, 16, 19} e mais de metade das amostras de secreções respiratórias colhidas foram positivas. O *Haemophilus influenzae* foi o patógeno mais frequentemente isolado em cultura e o maior responsável pela colonização bacteriana destas crianças, o que é concordante com estudos sobre colonização bacteriana em adultos com esta patologia ¹⁹. Outros dos patógenos comumente encontrados foram *Pseudomonas aeruginosa* e *Streptococcus pneumoniae*, destes agentes mais comuns a *Pseudomonas aeruginosa* foi o que proporcionalmente se identificou mais vezes em culturas duplas ou triplas.

Verificámos que o *Haemophilus influenzae* quando presente em co-infecção, ou seja, em cultura dupla ou tripla, associa-se mais frequentemente a *Pseudomonas aeruginosa*.

Este estudo apresenta como principal limitação, o reduzido tamanho da amostra, o que provavelmente se relaciona com o subdiagnóstico ainda existente desta patologia, à não codificação clínica correta no processo eletrónico dos doentes e à dificuldade de acesso à plataforma SONHO, onde são registados os doentes com codificação clínica feita em contexto de consulta externa. Para contornarmos essa limitação, acedemos à listagem de doentes com GDH registados em internamento e desses incluímos apenas os que foram seguidos no CHSJ em consulta de Pneumologia Pediátrica.

Outra limitação importante neste estudo foi a variabilidade dos antibióticos usados para avaliar a resistência ao longo do tempo para o mesmo agente identificado em cultura, o que subsequentemente tornou os padrões de resistência antibiótica mais heterogêneos para uma mesma bactéria isolada. Todavia, nos testes de sensibilidade antibiótica das culturas de *Haemophilus influenzae* usaram-se sempre os mesmos antibióticos-teste, o que permitiu maior homogeneidade dos seus padrões de resistência. Nestas culturas de *Haemophilus influenzae*, os padrões de resistência antibiótica encontrados foram a resistência a Trimetoprim-Sulfametaxazol e a Ampicilina.

CONCLUSÕES

Este estudo vem reforçar o papel do rastreio da colonização bacteriana em crianças com BNFC feito rotineiramente em consulta através de colheitas de secreções respiratórias. A identificação atempada dos agentes colonizadores permite um tratamento mais dirigido, que se julga ser importante para travar o ciclo vicioso de infeção e inflamação nestes doentes.

ASPETOS ÉTICOS

Foi assegurado o anonimato e a confidencialidade dos dados extraídos do processo clínico eletrónico, através da plataforma SClinico®, da amostra em estudo. Este estudo não envolve nenhum contato direto com os participantes do estudo, não sendo necessário aprovação ou consentimento informado dos mesmos.

REFERÊNCIAS

1. Hill AT, Pasteur M, Cornford C, Welham S, Bilton D. Primary care summary of the British Thoracic Society Guideline on the management of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Prim Care Respir J*. 2011;20(2):135-40.
2. Goeminne P, Dupont L. Non-cystic fibrosis bronchiectasis: diagnosis and management in 21st century. *Postgrad Med J*. 2010;86(1018):493-501.
3. Whitters D, Stockley R. Immunity and bacterial colonisation in bronchiectasis. *Thorax*. 2012;67(11):1006-13.
4. Martinez-Garcia MA, de Gracia J, Vendrell Relat M, Giron RM, Maiz Carro L, de la Rosa Carrillo D, et al. Multidimensional approach to non-cystic fibrosis bronchiectasis: the FACED score. *Eur Respir J*. 2014;43(5):1357-67.
5. Patria MF, Longhi B, Lelii M, Tagliabue C, Lavelli M, Galeone C, et al. Children with recurrent pneumonia and non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Ital J Pediatr*. 2016;42:13.
6. Lee AL, Hill CJ, Cecins N, Jenkins S, McDonald CF, Burge AT, et al. The short and long term effects of exercise training in non-cystic fibrosis bronchiectasis--a randomised controlled trial. *Respir Res*. 2014;15:44.
7. Altenburg J, Wortel K, van der Werf TS, Boersma WG. Non-cystic fibrosis bronchiectasis: clinical presentation, diagnosis and treatment, illustrated by data from a Dutch Teaching Hospital. *Neth J Med*. 2015;73(4):147-54.
8. Martinez Garcia MA, Maiz Carro L, Catalan Serra P. [Treatment of non-cystic fibrosis bronchiectasis]. *Arch Bronconeumol*. 2011;47(12):599-609.
9. McShane PJ, Naureckas ET, Tino G, Strek ME. Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(6):647-56.
10. Murray MP, Pentland JL, Turnbull K, MacQuarrie S, Hill AT. Sputum colour: a useful clinical tool in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2009;34(2):361-4.
11. Nicolson CH, Stirling RG, Borg BM, Button BM, Wilson JW, Holland AE. The long term effect of inhaled hypertonic saline 6% in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Med*. 2012;106(5):661-7.
12. Masekela R, Green RJ. The role of macrolides in childhood non-cystic fibrosis-related bronchiectasis. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:134605.
13. Livnat G, Bentur L. Non-cystic fibrosis bronchiectasis: review and recent advances. *F1000 Med Rep*. 2009;1.
14. Ishak A, Everard ML. Persistent and Recurrent Bacterial Bronchitis-A Paradigm Shift in Our Understanding of Chronic Respiratory Disease. *Front Pediatr*. 2017;5:19.
15. Brower KS, Del Vecchio MT, Aronoff SC. The etiologies of non-CF bronchiectasis in childhood: a systematic review of 989 subjects. *BMC Pediatr*. 2014;14:4.
16. Chalmers JD, Hill AT. Mechanisms of immune dysfunction and bacterial persistence in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Mol Immunol*. 2013;55(1):27-34.
17. Buscot M, Pottier H, Marquette CH, Leroy S. Phenotyping Adults with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis: A 10-Year Cohort Study in a French Regional University Hospital Center. *Respiration*. 2016;92(1):1-8.
18. Borekci S, Halis AN, Aygun G, Musellim B. Bacterial colonization and associated factors in patients with bronchiectasis. *Ann Thorac Med*. 2016;11(1):55-9.
19. Chalmers JD, McHugh BJ, Doherty C, Smith MP, Govan JR, Kilpatrick DC, et al. Mannose-binding lectin deficiency and disease severity in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a prospective study. *Lancet Respir Med*. 2013;1(3):224-32.
20. Wilson R, Aksamit T, Aliberti S, De Soyza A, Elborn JS, Goeminne P, et al. Challenges in managing *Pseudomonas aeruginosa* in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Med*. 2016;117:179-89.
21. Tang AC, Turvey SE, Alves MP, Regamey N, Tummler B, Hartl D. Current concepts: host-pathogen interactions in cystic fibrosis airways disease. *Eur Respir Rev*. 2014;23(133):320-32.

22. Espinheira M, Bianchi R, Azevedo I. Colonização Bacteriana em Doentes Pediátricos com Bronquiectasias e sem Fibrose Quística. Acta Pediatr Port. 2009;40(5):Supl I: S117.

TABELAS E FIGURAS

Tabela 1 - Caracterização da amostra de doentes e das colheitas de secreções respiratórias

Total de doentes, n (%)	31 (100)
Género, n (%)	
Feminino	18 (58)
Masculino	13 (42)
Idadena primeira consulta (em anos), mediana (mínimo; máximo)	9,0 (1; 17)
Tempo de seguimento (em anos), mediana (mínimo; máximo)	3,9 (0; 4,9)
Número de doentes sem colonização bacteriana, n (%)	5 (16,1)
Número de doentes com colonização bacteriana, n (%)	26 (83,9)
com co-infecção	6 (23,1)
sem co-infecção	20 (76,9)
Número de colheitas, n	121
por doente, mediana (mínimo; máximo)	2 (1; 16)
positivas, n (%)	72 (59,5)
negativas, n (%)	49 (40,5)
Número de doentes por etiologia das bronquiectasias, n (%)	
Bronquiectasias pós-infecciosas	12 (38,7)
Paralisia cerebral	6 (19,4)
Idiopática	5 (16,1)
FTE*/RGE**/Aspiração do corpo estranho	4 (12,9)
Defeitos mucociliares	2 (6,5)
Síndromes malformativas	2 (6,5)

Tabela 2 - Caracterização dos grupos etiológicos

	Bronquiectasias pós-infecciosas	Paralisia cerebral	FTE*/RGE**/Aspiração do corpo estranho	Idiopática	Defeitos mucociliares	Síndromes malformativas
Género, n (%)						
Feminino	8 (66,7)	5 (83,3)	2 (50)	4 (80)	2 (100)	1 (50)
Masculino	4 (33,3)	1 (16,7)	2 (50)	1 (20)	0 (0)	1 (50)
Idadena primeira consulta (em anos), mediana (mínimo; máximo)	9,5 (1; 11)	12,0 (4; 15)	4,5 (2; 16)	7,0 (3; 9)	14,5 (12; 17)	12,0 (11;13)
Tempo de seguimento (em anos), mediana (mínimo; máximo)	3,6 (0; 4,8)	4,8 (1; 4,9)	2,5 (0,3; 4,6)	3,9 (2,4; 4,8)	1,9 (0,3; 3,6)	4,1 (4; 4,3)
Número de colheitas, n	39	38	9	21	9	5
com colonização, n (%)	22 (56,4)	26 (68,4)	3 (33,3)	12 (57,1)	7 (77,8)	2 (40)
sem colonização, n (%)	17 (43,6)	12 (31,6)	6 (66,7)	9 (42,9)	2 (22,2)	3 (60)
Número de doentes, n						
com colonização, n (%)	10 (83,3)	6 (100)	2 (50)	4 (80)	2 (100)	2 (100)
sem colonização, n (%)	2 (16,7)	0 (0)	2 (50)	1 (20)	0 (0)	0 (0)

* FTE = Fístula Traqueo-Esofágica

** RGE = Refluxo Gastro-Esofágico

Tabela 3 - Distribuição dos agentes colonizados na amostra de doentes e por grupo etiológico

	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Serratia marcescens</i>	<i>Klebsiella spp</i>	<i>Citrobacter spp</i>	<i>Enterobacter spp</i>	<i>Streptococcus grupo A</i>	<i>Acinetobacter spp</i>	<i>Providentia spp</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Número de doentes com colonização, n	20	8	6	3	3	2	2	2	1	1	1	1
com co-infecção, n (%)	4 (20)	4 (50)	4 (66,7)	2 (66,7)	1 (33,3)	2 (100)	1 (50)	1 (50)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
sem co-infecção, n (%)	16 (80)	4 (50)	2 (33,3)	1 (33,3)	2 (66,7)	0 (0)	1 (50)	1 (50)	1 (100)	0 (0)	1 (100)	1 (100)
Número de doentes por etiologia, n (%)												
Bronquiectasias pós-infeciosas	10 (50)	1 (12,5)	1 (16,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Paralisia cerebral	1 (5)	3 (37,5)	3 (50,0)	3 (100)	3 (100)	2 (100)	1 (50)	2 (100)	0 (0)	1 (100)	1 (100)	0 (0)
FTE*/RGE**/Aspiração do corpo estranho	1 (5)	1 (12,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Idiopática	4 (20)	1 (12,5)	1 (16,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
Defeitos mucociliares	2 (10)	2 (25,0)	1 (16,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Síndromes malformativas	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

*FTE = Fístula Traqueo-Esofágica

**RGE = Refluxo Gastro-Esofágico

Tabela 4 - Distribuição das colheitas de secreções respiratórias com colonização e em função do grupo etiológico

	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Serratia marcescens</i>	<i>Klebsiella spp</i>	<i>Citrobacter spp</i>	<i>Enterobacter spp</i>	<i>Streptococcus grupo A</i>	<i>Acinetobacter spp</i>	<i>Providentia</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Colheitas com colonização, n	34	11	15	5	4	5	2	4	1	3	1	4
com co-infecção, n (%)	7 (20,6)	5 (45,5)	8 (53,3)	4 (80)	1 (33,3)	3 (60)	1 (50)	2 (50)	0 (0)	3 (100)	0 (0)	0 (0)
sem co-infecção, n (%)	27 (79,4)	6 (54,5)	7 (46,7)	1 (20)	3 (66,7)	2 (40)	1 (50)	2 (50)	1 (100)	0 (0)	1 (100)	4(100)
Colheitas por etiologia, n (%)												
Bronquiectasias pós-infeciosas	19 (55,8)	1 (9,1)	2 (13,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Paralisia cerebral	3 (8,8)	4 (36,4)	9 (60)	5 (100)	4 (100)	5 (100)	1 (50)	4 (100)	0 (0)	3 (100)	1 (100)	0 (0)
FTE*/RGE**/Aspiração do corpo estranho	2 (5,9)	1 (9,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Idiopática	4 (11,8)	1 (9,1)	3 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (100)
Defeitos mucociliares	4 (11,8)	4 (36,4)	1 (6,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Síndromes malformativas	2 (5,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

*FTE = Fístula Traqueo-Esofágica

**RGE = Refluxo Gastro-Esofágico

Tabela 5 - Caracterização das colheitas colonizadas com *Haemophilus influenzae* e padrões de resistência associados

	<i>Haemophilus influenzae</i>
Número total de colheitas, n	34
Colheitas com co-infecção, n (%)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7 (20,6)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3 (42,9)
<i>Citrobacter freundii</i>	2 (28,6)
<i>Pseudomonas aeruginosae Serratia marcescens</i>	1 (14,3)
	1 (14,3)
Teste de sensibilidade antibiótica, n (%)	
Resistente a Trimetoprim-Sulfametoxazol	11 (32,4)
Resistente a Ampicilina	3 (8,8)
Sem padrão de resistência identificado	20 (58,8)

AGRADECIMENTOS

À Professora Doutora Inês Azevedo, por ter aceitado ser minha Orientadora no meio dos seus múltiplos afazeres, pelo entusiasmo que me passou quando me sugeriu a temática, por me ter permitido perceber a dimensão das Bronquiectasias na prática clínica e a forma como condiciona esta é capaz a vida de crianças com esta patologia.

Ao Mestre Manuel Ferreira Magalhães, por ter sido na prática o meu Co-orientador, por me ter ajudado a entender de que forma poderia estudar esta doença e por ter me orientado na análise estatística deste trabalho.

À minha família, em particular aos meus pais e irmão, pelo apoio incondicional em toda esta trajetória, pelas palavras de encorajamento e por terem sempre acreditado que era possível.

Aos meus amigos, pelo incentivo demonstrado, pelos conselhos quando as dúvidas apareciam e pelas palavras de conforto.

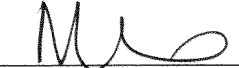
242-16

Unidade de Investigação

Tomei conhecimento. Nada a opor.

2 de Novembro de 2016

A Coordenadora da Unidade de Investigação

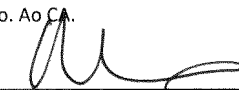


(Prof.ª Doutora Ana Azevedo)

DIRECÇÃO CLÍNICA

22.11.2016

Aprovado. Ao CA.

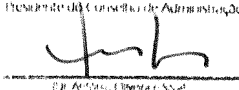


(Prof.ª Doutora Ana Azevedo)

AUTORIZADO



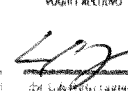

CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO DO CENTRO HOSPITALAR DE S. JOÃO 30 NOV 2016

Presidente do Conselho de Administração



Dr. António Oliveira Silva

Dr. Carlos Costa
Dr. António Costa
Vogal Executivo
Vogal Executivo

Dr. Carlos Costa
Dr. António Costa
Dr. António Costa
Dr. António Costa

Exmo. Senhor


Presidente do Conselho de Administração do

Centro Hospitalar de S. João – EPE

Assunto: Pedido de autorização para realização de estudo/projecto de investigação

Nome do Investigador Principal: Rita Carvalho da Silva Pereira

Título do projecto de investigação: Colonização Bacteriana em Crianças com Bronquiectasias

Pretendendo realizar no(s) Serviço(s) de Pediatria Médica  do Centro Hospitalar de S. João – EPE o estudo/projecto de investigação em epígrafe, solicito a V. Exa., na qualidade de Investigador/Promotor, autorização para a sua efectivação.

Para o efeito, anexa toda a documentação referida no dossier da Comissão de Ética do Centro Hospitalar de S. João respeitante a estudos/projectos de investigação, à qual endereçou pedido de apreciação e parecer.

Com os melhores cumprimentos.

Porto, 29 / Agosto / 2016

O INVESTIGADOR/PROMOTOR

Rita Pereira

Parecer da Comissão de Ética para a Saúde do
Centro Hospitalar de São João / Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Título do Projecto: Colonização bacteriana em crianças com bronquiectasias

Nome da Investigadora Principal: Rita Carvalho da Silva Pereira, estudante a frequentar o Mestrado Integrado em Medicina da FMUP

Serviço onde decorre o Estudo: Serviço de Pediatria. Apresentou declaração do Director de Serviço, Prof. Doutor Manuel Fontoura, e do elo de ligação, Prof.^a Doutora Maria Inês Azevedo, que é também a orientadora.

Objectivos do Estudo:

Esta investigação tem como objectivos determinar a incidência de microrganismos potencialmente patogénicos colonizados nas secreções respiratórias, conhecer os agentes colonizados envolvidos nas exacerbações clínicas destes doentes, analisar o padrão de resistência antibiótica dos agentes patogénicos, e conhecer a condição clínica subjacente à patologia.

Insere-se no âmbito do Mestrado Integrado em Medicina da FMUP, sob orientação da Prof.^a Doutora Maria Inês Azevedo.

Concepção e Pertinência do estudo:

Estudo retrospectivo, com o objectivo de determinar a incidência de microrganismos potencialmente patogénicos colonizados nas secreções respiratórias, conhecer os agentes colonizados envolvidos nas exacerbações clínicas destes doentes, analisar o padrão de resistência antibiótica dos agentes patogénicos, e conhecer a condição clínica subjacente à patologia.

Para o efeito serão recolhidos do processo clínico dos pacientes dados relativos ao diagnóstico, resultados bacteriológicos das secreções respiratórias, respectivo antibiograma e enquadramento clínico.

Benefício/risco: NA dada a natureza retrospectiva do estudo

Confidencialidade dos dados: A informação recolhida será devidamente anonimizada, já que dos dados colhidos através do processo clínico dos doentes não constarão informações pessoais que permitam a sua identificação.

Respeito pela liberdade e autonomia do sujeito de ensaio: NA

Curriculum da investigadora: Adequado à investigação.


Propriedade dos dados: Questionada a investigadora: *“É indicado ser da investigadora, não lhe estando referidos critérios de divulgação”*, a mesma indicou que os dados serão usados para fins de Tese de Mestrado e publicação científica.

Data previsível da conclusão do estudo: Março de 2017

Conclusão: Atento o esclarecimento prestado pelo investigador à questão colocada no parecer inicial, a CES dá o seu parecer favorável à realização deste projecto de investigação.

Releva-se, ainda que, apesar da reserva de propriedade de dados pretendida, a Instituição Centro Hospitalar de S. João mantém-se livre para tratar os dados clínicos que possam vir a ser recolhidos para o estudo, sem reserva. A CES emite assim um parecer favorável à realização deste projecto de investigação.

Porto, 18 de Outubro de 2016

O Presidente da CES

Prof. Doutor Filipe Almeida

7. SEGURO

- a. *Este estudo/projecto de investigação prevê intervenção clínica que implique a existência de um seguro para os participantes?*

SIM ☐ (Se sim, junte, por favor, cópia da Apólice de Seguro respectiva)

NÃO ☐

NÃO APLICÁVEL ☒

8. TERMO DE RESPONSABILIDADE

Eu, Rita Carvalho da Silva Pereira,

abaixo-assinado, na qualidade de Investigador Principal, declaro por minha honra que as informações prestadas neste questionário são verdadeiras. Mais declaro que, durante o estudo, serão respeitadas as recomendações constantes da Declaração de Helsínquia (com as emendas de Tóquio 1975, Veneza 1983, Hong-Kong 1989, Somerset West 1996 e Edimburgo 2000) e da Organização Mundial da Saúde, no que se refere à experimentação que envolve seres humanos. Aceito, também, a recomendação da CES de que o recrutamento para este estudo se fará junto de doentes que não tenham participado em outro estudo no decurso do actual internamento ou da mesma consulta.

Porto, 12 / Setembro / 2016

A Comissão de Ética para a Saúde tendo aprovado o parecer do Relator, aguarda que o Investigador/Promotor esclareça as questões nele enunciadas para que possa emitir parecer definitivo.

Prof. Doutor Filipe Almeida
Presidente da Comissão de Ética

Rita Pereira

O Investigador Principal

PARECER DA COMISSÃO DE ÉTICA PARA A SAÚDE DO CENTRO HOSPITALAR DE S. JOÃO

emitido na reunião plenária da CES

de

Centro Hospitalar **São João**.

CONSIDERADOS QUE FORAM COMO SATISFATÓRIOS OS
ESCLARECIMENTOS PRESTADOS PELO(A)
INVESTIGADOR(A), A CES APROVA POR UNANIMIDADE O
PARECER DO RELATOR, PELO QUE NADA TEM A OPOR A
REALIZAÇÃO DESTA PROJETO DE INVESTIGAÇÃO.

Prof. Doutor Filipe Almeida
Presidente da Comissão de Ética

27/10/16

Normas de Publicação da Acta Médica Portuguesa



Acta Médica Portuguesa's Publishing Guidelines

Conselho Editorial ACTA MÉDICA PORTUGUESA
Acta Med Port 2013, 5 de Novembro de 2013

1. MISSÃO

Publicar trabalhos científicos originais e de revisão na área biomédica da mais elevada qualidade, abrangendo várias áreas do conhecimento médico, e ajudar os médicos a tomar melhores decisões.

Para atingir estes objectivos a Acta Médica Portuguesa publica artigos originais, artigos de revisão, casos clínicos, editoriais, entre outros, comentando sobre os factores clínicos, científicos, sociais, políticos e económicos que afectam a saúde. A Acta Médica Portuguesa pode considerar artigos para publicação de autores de qualquer país.

2. VALORES

- Promover a qualidade científica.
- Promover o conhecimento e actualidade científica.
- Independência e imparcialidade editorial.
- Ética e respeito pela dignidade humana.
- Responsabilidade social.

3. VISÃO

Ser reconhecida como uma revista médica portuguesa de grande impacto internacional.

Promover a publicação científica da mais elevada qualidade privilegiando o trabalho original de investigação (clínico, epidemiológico, multicêntrico, ciência básica).

Constituir o fórum de publicação de normas de orientação.

Ampliar a divulgação internacional.

Lema: "Primum non nocere, primeiro a Acta Médica Portuguesa"

4. INFORMAÇÃO GERAL

A Acta Médica Portuguesa é a revista científica com revisão pelos pares (*peer-review*) da Ordem dos Médicos. É publicada continuamente desde 1979, estando indexada na PubMed / Medline desde o primeiro número. Desde 2010 tem Factor de Impacto atribuído pelo Journal Citation Reports - Thomson Reuters.

A Acta Médica Portuguesa segue a política do livre acesso. Todos os seus artigos estão disponíveis de forma integral, aberta e gratuita desde 1999 no seu site www.actamedicaportuguesa.com e através da Medline com interface PubMed.

A taxa de aceitação da Acta Médica Portuguesa é apro-

ximadamente de 55% dos mais de 300 manuscritos recebidos anualmente.

Os manuscritos devem ser submetidos *online* via "Submissões Online" <http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/about/submissions#onlineSubmissions>.

A Acta Médica Portuguesa rege-se de acordo com as boas normas de edição biomédica do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), do Committee on Publication Ethics (COPE), e do EQUATOR Network Resource Centre Guidance on Good Research Report (desenho de estudos).

A política editorial da Revista incorpora no processo de revisão e publicação as Recomendações de Política Editorial (*Editorial Policy Statements*) emitidas pelo Conselho de Editores Científicos (Council of Science Editors), disponíveis em <http://www.councilscienceeditors.org/i4a/pages/index.cfm?pageid=3331>, que cobre responsabilidades e direitos dos editores das revistas com arbitragem científica. Os artigos propostos não podem ter sido objecto de qualquer outro tipo de publicação. As opiniões expressas são da inteira responsabilidade dos autores. Os artigos publicados ficarão propriedade conjunta da Acta Médica Portuguesa e dos autores.

A Acta Médica Portuguesa reserva-se o direito de comercialização do artigo enquanto parte integrante da revista (na elaboração de separatas, por exemplo). O autor deverá acompanhar a carta de submissão com a declaração de cedência de direitos de autor para fins comerciais.

Relativamente à utilização por terceiros a Acta Médica Portuguesa rege-se pelos termos da licença *Creative Commons* 'Atribuição – Uso Não-Comercial – Proibição de Realização de Obras Derivadas (by-nc-nd)'.

Após publicação na Acta Médica Portuguesa, os autores ficam autorizados a disponibilizar os seus artigos em repositórios das suas instituições de origem, desde que mencionem sempre onde foram publicados.

5. CRITÉRIO DE AUTORIA

A revista segue os critérios de autoria do "International Committee of Medical Journal Editors" (ICMJE).

Todos designados como autores devem ter participado significativamente no trabalho para tomar responsabilidade

pública sobre o conteúdo e o crédito da autoria.

Autores são todos que:

1. Têm uma contribuição intelectual substancial, directa, no desenho e elaboração do artigo
2. Participam na análise e interpretação dos dados
3. Participam na escrita do manuscrito, revendo os rascunhos; ou na revisão crítica do conteúdo; ou na aprovação da versão final

As condições 1, 2 e 3 têm de ser reunidas.

Autoria requer uma contribuição substancial para o manuscrito, sendo pois necessário especificar em carta de apresentação o contributo de cada autor para o trabalho.

Ser listado como autor, quando não cumpre os critérios de elegibilidade, é considerado fraude.

Todos os que contribuíram para o artigo, mas que não encaixam nos critérios de autoria, devem ser listados nos agradecimentos.

Todos os autores, (isto é, o autor correspondente e cada um dos autores) terão de preencher e assinar o “Formulário de Autoria” com a responsabilidade da autoria, critérios e contribuições; conflitos de interesse e financiamento e transferência de direitos autorais / *copyright*.

O autor Correspondente deve ser o intermediário em nome de todos os co-autores em todos os contactos com a Acta Médica Portuguesa, durante todo o processo de submissão e de revisão. O autor correspondente é responsável por garantir que todos os potenciais conflitos de interesse mencionados são correctos. O autor correspondente deve atestar, ainda, em nome de todos os co-autores, a originalidade do trabalho e obter a permissão escrita de cada pessoa mencionada na secção “Agradecimentos”.

6. COPYRIGHT / DIREITOS AUTORAIS

Quando o artigo é aceite para publicação é mandatório o envio via *e-mail* de documento digitalizado, assinado por todos os Autores, com a partilha dos direitos de autor entre autores e a Acta Médica Portuguesa.

O(s) Autor(es) deve(m) assinar uma cópia de partilha dos direitos de autor entre autores e a Acta Médica Portuguesa quando submetem o manuscrito, conforme minuta publicada em anexo:

Nota: Este documento assinado só deverá ser enviado quando o manuscrito for aceite para publicação.

Editor da Acta Médica Portuguesa

O(s) Autor(es) certifica(m) que o manuscrito intitulado: _____ (ref.

AMP _____) é original, que todas as afirmações apresentadas como factos são baseados na investigação do(s) Autor(es), que o manuscrito, quer em parte quer no todo, não infringe nenhum *copyright* e não viola nenhum direito da privacidade, que não foi publicado em parte ou no todo e que não foi submetido para publicação, no todo ou em parte, noutra revista, e que os Autores têm o direito ao *copyright*.

Todos os Autores declaram ainda que participaram no trabalho, se responsabilizam por ele e que não existe, da

parte de qualquer dos Autores conflito de interesses nas afirmações proferidas no trabalho.

Os Autores, ao submeterem o trabalho para publicação, partilham com a Acta Médica Portuguesa todos os direitos a interesses do *copyright* do artigo.

Todos os Autores devem assinar

Data: _____

Nome (maiúsculas): _____

Assinatura: _____

7. CONFLITOS DE INTERESSE

O rigor e a exactidão dos conteúdos, assim como as opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos Autores. Os Autores devem declarar potenciais conflitos de interesse. Os autores são obrigados a divulgar todas as relações financeiras e pessoais que possam enviesar o trabalho.

Para prevenir ambiguidade, os autores têm que explicitamente mencionar se existe ou não conflitos de interesse.

Essa informação não influenciará a decisão editorial mas antes da submissão do manuscrito, os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido.

Se os autores têm dúvidas sobre o que constitui um relevante interesse financeiro ou pessoal, devem contactar o editor.

8. CONSENTIMENTO INFORMADO e APROVAÇÃO ÉTICA

Todos os doentes (ou seus representantes legais) que possam ser identificados nas descrições escritas, fotografias e vídeos deverão assinar um formulário de consentimento informado para descrição de doentes, fotografia e vídeos. Estes formulários devem ser submetidos com o manuscrito.

A Acta Médica Portuguesa considera aceitável a omissão de dados ou a apresentação de dados menos específicos para identificação dos doentes. Contudo, não aceitaremos a alteração de quaisquer dados.

Os autores devem informar se o trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética da instituição de acordo com a declaração de Helsínquia.

9. LÍNGUA

Os artigos devem ser redigidos em português ou em inglês. Os títulos e os resumos têm de ser sempre em português e em inglês.

10. PROCESSO EDITORIAL

O autor correspondente receberá notificação da recepção do manuscrito e decisões editoriais por *email*.

Todos os manuscritos submetidos são inicialmente revistos pelo editor da Acta Médica Portuguesa. Os manuscritos são avaliados de acordo com os seguintes critérios: originalidade, actualidade, clareza de escrita, método de estudo apropriado, dados válidos, conclusões adequadas e apoiadas pelos dados, importância, com significância e

contribuição científica para o conhecimento da área, e não tenham sido publicados, na íntegra ou em parte, nem submetidos para publicação noutros locais.

A Acta Médica Portuguesa segue um rigoroso processo cego (*single-blind*) de revisão por pares (*peer-review*, externos à revista). Os manuscritos recebidos serão enviados a peritos das diversas áreas, os quais deverão fazer os seus comentários, incluindo a sugestão de aceitação, aceitação condicionada a pequenas ou grandes modificações ou rejeição. Na avaliação, os artigos poderão ser:

- a) aceites sem alterações;
- b) aceites após modificações propostas pelos consultores científicos;
- c) recusados.

Estipula-se para esse processo o seguinte plano temporal:

- Após a recepção do artigo, o Editor-Chefe, ou um dos Editores Associados, enviará o manuscrito a, no mínimo, dois revisores, caso esteja de acordo com as normas de publicação e se enquadre na política editorial. Poderá ser recusado nesta fase, sem envio a revisores.

- Quando receberem a comunicação de aceitação, os Autores devem remeter de imediato, por correio electrónico, o formulário de partilha de direitos que se encontra no *site* da Acta Médica Portuguesa, devidamente preenchido e assinado por todos os Autores.

- No prazo máximo de quatro semanas, o revisor deverá responder ao editor indicando os seus comentários relativos ao manuscrito sujeito a revisão, e a sua sugestão de quanto à aceitação ou rejeição do trabalho. O Conselho Editorial tomará, num prazo de 15 dias, uma primeira decisão que poderá incluir a aceitação do artigo sem modificações, o envio dos comentários dos revisores para que os Autores procedam de acordo com o indicado, ou a rejeição do artigo.

Os Autores dispõem de 20 dias para submeter a nova versão revista do manuscrito, contemplando as modificações recomendadas pelos peritos e pelo Conselho Editorial. Quando são propostas alterações, o autor deverá enviar, no prazo máximo de vinte dias, um *e-mail* ao editor respondendo a todas as questões colocadas e anexando uma versão revista do artigo com as alterações inseridas destacadas com cor diferente.

- O Editor-Chefe dispõe de 15 dias para tomar a decisão sobre a nova versão: rejeitar ou aceitar o artigo na nova versão, ou submetê-lo a um ou mais revisores externos cujo parecer poderá, ou não, coincidir com os resultantes da primeira revisão.

- Caso o manuscrito seja reenviado para revisão externa, os peritos dispõem de quatro semanas para o envio dos seus comentários e da sua sugestão quanto à aceitação ou recusa para publicação do mesmo.

- Atendendo às sugestões dos revisores, o Editor-Chefe poderá aceitar o artigo nesta nova versão, rejeitá-lo ou voltar a solicitar modificações. Neste último caso, os Autores dispõem de um mês para submeter uma versão revista, a qual poderá, caso o Editor-Chefe assim o determine, voltar

a passar por um processo de revisão por peritos externos.

- No caso da aceitação, em qualquer das fases anteriores, a mesma será comunicada ao Autor principal. Num prazo inferior a um mês, o Conselho Editorial enviará o artigo para revisão dos Autores já com a formatação final, mas sem a numeração definitiva. Os Autores dispõem de cinco dias para a revisão do texto e comunicação de quaisquer erros tipográficos. Nesta fase, os Autores não podem fazer qualquer modificação de fundo ao artigo, para além das correcções de erros tipográficos e/ou ortográficos de pequenos erros. Não são permitidas, nomeadamente, alterações a dados de tabelas ou gráficos, alterações de fundo do texto, etc.

- Após a resposta dos Autores, ou na ausência de resposta, após o decurso dos cinco dias, o artigo considera-se concluído.

- Na fase de revisão de provas tipográficas, alterações de fundo aos artigos não serão aceites e poderão implicar a sua rejeição posterior por decisão do Editor-Chefe.

Chama-se a atenção que a transcrição de imagens, quadros ou gráficos de outras publicações deverá ter a prévia autorização dos respectivos autores para dar cumprimento às normas que regem os direitos de autor.

11. PUBLICAÇÃO FAST-TRACK

A Acta Médica Portuguesa dispõe do sistema de publicação *Fast-Track* para manuscritos urgentes e importantes desde que cumpram os requisitos da Acta Médica Portuguesa para o *Fast-Track*.

- a) Os autores para requererem a publicação *fast-track* devem submeter o seu manuscrito em <http://www.actamedicaportuguesa.com/> “submeter artigo” indicando claramente porque consideram que o manuscrito é adequado para a publicação rápida. O Conselho Editorial tomará a decisão sobre se o manuscrito é adequado para uma via rápida (*fast-track*) ou para submissão regular;

- b) Verifique se o manuscrito cumpre as normas aos autores da Acta Médica Portuguesa e que contém as informações necessárias em todos os manuscritos da Acta Médica Portuguesa.

- c) O Gabinete Editorial irá comunicar, dentro de 48 horas, se o manuscrito é apropriado para avaliação *fast-track*. Se o Editor-Chefe decidir não aceitar a avaliação *fast-track*, o manuscrito pode ser considerado para o processo de revisão normal. Os autores também terão a oportunidade de retirar a sua submissão.

- d) Para manuscritos que são aceites para avaliação *fast-track*, a decisão Editorial será feita no prazo de 5 dias úteis.

- e) Se o manuscrito for aceite para publicação, o objectivo será publicá-lo, online, no prazo máximo de 3 semanas após a aceitação.

12. REGRAS DE OURO ACTA MÉDICA PORTUGUESA

- a) O editor é responsável por garantir a qualidade da revista e que o que publica é ético, actual e relevante para os leitores.

- b) A gestão de reclamações passa obrigatoriamente pelo editor-chefe e não pelo bastonário.
- c) O peer review deve envolver a avaliação de revisores externos.
- d) A submissão do manuscrito e todos os detalhes associados são mantidos confidenciais pelo corpo editorial e por todas as pessoas envolvidas no processo de peer-review.
- e) A identidade dos revisores é confidencial.
- f) Os revisores aconselham e fazem recomendações; o editor toma decisões.
- g) O editor-chefe tem total independência editorial.
- h) A Ordem dos Médicos não interfere directamente na avaliação, selecção e edição de artigos específicos, nem directamente nem por influência indirecta nas decisões editoriais.
- i) As decisões editoriais são baseadas no mérito de trabalho submetido e adequação à revista.
- j) As decisões do editor-chefe não são influenciadas pela origem do manuscrito nem determinadas por agentes exteriores.
- k) As razões para rejeição imediata sem peer review externo são: falta de originalidade; interesse limitado para os leitores da Acta Médica Portuguesa; conter graves falhas científicas ou metodológicas; o tópico não é coberto com a profundidade necessária; é preliminar de mais e/ou especulativo; informação desactualizada.
- l) Todos os elementos envolvidos no processo de peer review devem actuar de acordo com os mais elevados padrões éticos.
- m) Todas as partes envolvidas no processo de peer review devem declarar qualquer potencial conflito de interesses e solicitar escusa de rever manuscritos que sintam que não conseguirão rever objectivamente.

13. NORMAS GERAIS

ESTILO

Todos os manuscritos devem ser preparados de acordo com o “AMA Manual of Style”, 10th ed. e/ou “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals”.

Escreva num estilo claro, directo e activo. Geralmente, escreva usando a primeira pessoa, voz activa, por exemplo, “Analisámos dados”, e não “Os dados foram analisados”. Os agradecimentos são as excepções a essa directriz, e deve ser escrito na terceira pessoa, voz activa; “Os autores gostariam de agradecer”. Palavras em latim ou noutra língua que não seja a do texto deverão ser colocadas em itálico.

Os componentes do manuscrito são: Página de Título, Resumo, Texto, Referências, e se apropriado, legendas de figuras. Inicie cada uma dessas secções em uma nova página, numeradas consecutivamente, começando com a página de título.

Os formatos de arquivo dos manuscritos autorizados incluem o *Word* e o *WordPerfect*. Não submeta o manuscrito em formato PDF.

SUBMISSÃO

Os manuscritos devem ser submetidos online, via “Submissão Online” da Acta Médica Portuguesa <http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/about/submissions#onlineSubmissions>.

Todos os campos solicitados no sistema de submissão online terão de ser respondidos.

Após submissão do manuscrito o autor receberá a confirmação de recepção e um número para o manuscrito.

Na primeira página/ página de título:

- a) Título em **português e inglês**, conciso e descritivo
- b) Na linha da autoria, liste o Nome de todos os Autores (primeiro e último nome) com os títulos académicos e/ou profissionais e respectiva afiliação (departamento, instituição, cidade, país)
- c) Subsídio(s) ou bolsa(s) que contribuíram para a realização do trabalho
- d) Morada e *e-mail* do Autor responsável pela correspondência relativa ao manuscrito
- e) Título breve para cabeçalho

Na segunda página

- a) Título (sem autores)
- b) Resumo em **português e inglês**. Nenhuma informação que não conste no manuscrito pode ser mencionada no resumo. Os resumos não podem remeter para o texto, não podendo conter citações nem referências a figuras.
- c) Palavras-chave (*Keywords*). Um máximo de 5 *Keywords* em inglês utilizando a terminologia que consta no Medical Subject Headings (MeSH), <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>, devem seguir-se ao resumo.

Na terceira página e seguintes:

■ Editoriais:

Os Editoriais serão apenas submetidos por convite do Editor. Serão comentários sobre tópicos actuais. Não devem exceder as 1.200 palavras nem conter tabelas/figuras e terão um máximo de 5 referências bibliográficas. Não precisam de resumo.

■ Perspectiva:

Artigos elaborados apenas por convite do Conselho Editorial. Podem cobrir grande diversidade de temas com interesse nos cuidados de saúde: problemas actuais ou emergentes, gestão e política de saúde, história da medicina, ligação à sociedade, epidemiologia, etc.

Um Autor que deseje propor um artigo desta categoria deverá remeter previamente ao Editor-Chefe o respectivo resumo, indicação dos autores e título do artigo para avaliação.

Deve conter no máximo 1200 palavras (excluindo as referências e as legendas) e até 10 referências bibliográficas. Só pode conter uma tabela ou uma figura. Não precisa de resumo.

■ Artigos Originais:

O texto deve ser apresentado com as seguintes secções: Introdução (incluindo Objectivos), Material e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusões, Agradecimentos (se aplicável), Referências, Tabelas e Figuras.

Os Artigos Originais não deverão exceder as 4.000 palavras, excluindo referências e ilustrações. Deve ser acompanhado de ilustrações, com um máximo de 6 figuras/tabelas e 60 referências bibliográficas.

O resumo dos artigos originais não deve exceder as 250 palavras e serão estruturados (com cabeçalhos: Introdução, Materiais e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão).

A Acta Médica Portuguesa, como membro do ICMJE, exige como condição para publicação, o registo de todos os ensaios num registo público de ensaios aceite pelo ICMJE (ou seja, propriedade de uma instituição sem fins lucrativos e publicamente acessível, por ex. clinicaltrials.gov). Todos os manuscritos reportando ensaios clínicos têm de seguir o CONSORT *Statement* <http://www.consort-statement.org/>.

Numa revisão sistemática ou meta-análise de estudos randomizados siga as PRISMA *guidelines*.

Numa meta-análise de estudos observacionais, siga as MOOSE *guidelines* e apresente como um ficheiro complementar o protocolo do estudo, se houver um.

Num estudo de precisão de diagnóstico, siga as STARD *guidelines*.

Num estudo observacional, siga as STROBE *guidelines*.

Num *Guideline* clínico incentivamos os autores a seguir a GRADE *guidance* para classificar a evidência.

■ Artigos de Revisão:

Destinam-se a abordar de forma aprofundada, o estado actual do conhecimento referente a temas de importância. Estes artigos serão elaborados a convite da equipa editorial, contudo, a título excepcional, será possível a submissão, por autores não convidados (com ampla experiência no tema) de projectos de artigo de revisão que, julgados relevantes e aprovados pelo editor, poderão ser desenvolvidos e submetidos às normas de publicação.

Comprimento máximo: 3500 palavras de texto (não incluindo resumo, legendas e referências). Não pode ter mais do que um total de 4 tabelas e / ou figuras, e não mais de 50-75 referências.

O resumo dos artigos de revisão não deve exceder as 250 palavras e serão estruturados (com cabeçalhos: Introdução, Materiais e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão).

■ Caso Clínico:

O relato de um caso clínico com justificada razão de publicação (raridade, aspectos inusitados, evoluções atípicas, inovações terapêuticas e de diagnóstico, entre outras). As secções serão: Introdução, Caso Clínico, Discussão, Bibliografia.

O texto não deve exceder as 1.000 palavras e 15 refe-

rências bibliográficas. Deve ser acompanhado de figuras ilustrativas. O número de tabelas/figuras não deve ser superior a 5.

Inclua um resumo não estruturado que não exceda 150 palavras, que sumarie o objectivo, pontos principais e conclusões do artigo.

■ Imagens em Medicina (Imagem Médica):

A Imagem em Medicina é um contributo importante da aprendizagem e da prática médica. Poderão ser aceites imagens clínicas, de imagiologia, histopatologia, cirurgia, etc. Podem ser enviadas até duas imagens por caso.

Deve incluir um título com um máximo de oito palavras e um texto com um máximo de 150 palavras onde se dê informação clínica relevante, incluindo um breve resumo do historial do doente, dados laboratoriais, terapêutica e condição actual. Não pode ter mais do que três autores e cinco referências bibliográficas. Não precisa de resumo.

Só são aceites fotografias originais, de alta qualidade, que não tenham sido submetidas a prévia publicação. Devem ser enviados dois ficheiros: um com a qualidade exigida para a publicação de imagens e outra que serve apenas para referência em que o topo da fotografia deve vir indicado com uma seta. Para informação sobre o envio de imagens digitais, consulte as «Normas técnicas para a submissão de figuras, tabelas ou fotografias».

■ Guidelines / Normas de orientação:

As sociedades médicas, os colégios das especialidades, as entidades oficiais e / ou grupos de médicos que desejem publicar na Acta Médica Portuguesa recomendações de prática clínica, deverão contactar previamente o Conselho Editorial e submeter o texto completo e a versão para ser publicada. O Editor-Chefe poderá colocar como exigência a publicação exclusiva das recomendações na Acta Médica Portuguesa.

Poderá ser acordada a publicação de uma versão resumida na edição impressa cumulativamente à publicação da versão completa no *site* da Acta Médica Portuguesa.

■ Cartas ao Editor:

Devem constituir um comentário a um artigo da Acta Med Port ou uma pequena nota sobre um tema ou caso clínico. Não devem exceder as 400 palavras, nem conter mais de uma ilustração e ter um máximo de 5 referências bibliográficas. Não precisam de resumo.

Deve seguir a seguinte estrutura geral: Identificar o artigo (torna-se a referência 1); Dizer porque está a escrever; fornecer evidência (a partir da literatura ou a partir de uma experiência pessoal) fornecer uma súmula; citar referências.

A(s) resposta(s) do(s) Autor(es) devem observar as mesmas características.

Uma Carta ao editor discutindo um artigo recente da Acta Med Port terá maior probabilidade de aceitação se for submetida quatro semanas após a publicação do artigo.

Abreviaturas: Não use abreviaturas ou acrónimos no título nem no resumo, e limite o seu uso no texto. O uso de acrónimos deve ser evitado, assim como o uso excessivo e desnecessário de abreviaturas. Se for imprescindível recorrer a abreviaturas não consagradas, devem ser definidas na primeira utilização, por extenso, logo seguido pela abreviatura entre parênteses. Não coloque pontos finais nas abreviaturas.

Unidades de Medida: As medidas de comprimento, altura, peso e volume devem ser expressas em unidades do sistema métrico (metro, quilograma ou litro) ou seus múltiplos decimais.

As temperaturas devem ser dadas em graus Celsius (°C) e a pressão arterial em milímetros de mercúrio (mm Hg).

Para mais informação consulte a tabela de conversão “Units of Measure” no *website* da AMA Manual Style.

Nomes de Medicamentos, Dispositivos ou outros Produtos: Use o nome não comercial de medicamentos, dispositivos ou de outros produtos, a menos que o nome comercial seja essencial para a discussão.

IMAGENS

Numere todas as imagens (figuras, gráficos, tabelas, fotografias, ilustrações) pela ordem de citação no texto.

Inclua um título/legenda para cada imagem (uma frase breve, de preferência com não mais do que 10 a 15 palavras).

A publicação de imagens a cores é gratuita.

No manuscrito, são aceitáveis os seguintes formatos: BMP, EPS, JPG, PDF e TIF, com 300 *dpis* de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

As Tabelas/Figuras devem ser numeradas na ordem em que são citadas no texto e assinaladas em numeração árabe e com identificação, figura/tabela. Tabelas e figuras devem ter numeração árabe e legenda. Cada Figura e Tabela incluídas no trabalho têm de ser referidas no texto, da forma que passamos a exemplificar:

Estes são alguns exemplos de como uma resposta imunitária anormal pode estar na origem dos sintomas da doença de Behçet (Fig. 4).

Esta associa-se a outras duas lesões cutâneas (Tabela 1).

Figura: Quando referida no texto é abreviada para Fig., enquanto a palavra Tabela não é abreviada. Nas legendas ambas as palavras são escritas por extenso.

Figuras e tabelas serão numeradas com numeração árabe independentemente e na sequência em que são referidas no texto.

Exemplo: Fig. 1, Fig. 2, Tabela 1

Legendas: Após as referências bibliográficas, ainda no ficheiro de texto do manuscrito, deverá ser enviada legenda detalhada (sem abreviaturas) para cada imagem. A imagem tem que ser referenciada no texto e indicada a sua localização aproximada com o comentário “Inserir Figura nº 1... aqui”.

Tabelas: É obrigatório o envio das tabelas a preto e

branco no final do ficheiro. As tabelas devem ser elaboradas e submetidas em documento *word*, em formato de tabela simples (*simple grid*), sem utilização de tabuladores, nem modificações tipográficas. Todas as tabelas devem ser mencionadas no texto do artigo e numeradas pela ordem que surgem no texto. Indique a sua localização aproximada no corpo do texto com o comentário “Inserir Tabela nº 1... aqui”. Neste caso os autores autorizam uma reorganização das tabelas caso seja necessário.

As tabelas devem ser acompanhadas da respectiva legenda/título, elaborada de forma sucinta e clara.

Legendas devem ser auto-explicativas (sem necessidade de recorrer ao texto) – é uma declaração descritiva.

Legenda/Título das Tabelas: Colocada por cima do corpo da tabela e justificada à esquerda. Tabelas são lidas de cima para baixo. Na parte inferior serão colocadas todas as notas informativas – notas de rodapé (abreviaturas, significado estatístico, etc.) As notas de rodapé para conteúdo que não caiba no título ou nas células de dados devem conter estes símbolos *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡, §§, ||||, ¶¶.

Figuras: Os ficheiros «figura» podem ser tantos quantas imagens tiver o artigo. Cada um destes elementos deverá ser submetido em ficheiro separado, obrigatoriamente em versão electrónica, pronto para publicação. As figuras (fotografias, desenhos e gráficos) não são aceites em ficheiros *word*.

Em formato TIF, JPG, BMP, EPS e PDF com 300 *dpis* de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

As legendas têm que ser colocadas no ficheiro de texto do manuscrito.

Caso a figura esteja sujeita a direitos de autor, é responsabilidade dos autores do artigo adquirir esses direitos antes do envio do ficheiro à Acta Médica Portuguesa.

Legenda das Figuras: Colocada por baixo da figura, gráfico e justificada à esquerda. Gráficos e outras figuras são habitualmente lidos de baixo para cima.

Só são aceites imagens de doentes quando necessárias para a compreensão do artigo. Se for usada uma figura em que o doente seja identificável deve ser obtida e remetida à Acta Médica Portuguesa a devida autorização. Se a fotografia permitir de forma óbvia a identificação do doente, esta poderá não ser aceite. Em caso de dúvida, a decisão final será do Editor-Chefe.

• **Fotografias:** Em formato TIF, JPG, BMP e PDF com 300 *dpis* de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

• **Desenhos e gráficos:** Os desenhos e gráficos devem ser enviados em formato vectorial (AI, EPS) ou em ficheiro bitmap com uma resolução mínima de 600 dpi. A fonte a utilizar em desenhos e gráficos será obrigatoriamente Arial.

As imagens devem ser apresentadas em ficheiros separados submetidos como documentos suplementares, em condições de reprodução, de acordo com a ordem em que

são discutidas no texto. As imagens devem ser fornecidas independentemente do texto.

AGRADECIMENTOS (facultativo)

Devem vir após o texto, tendo como objectivo agradecer a todos os que contribuíram para o estudo mas não têm peso de autoria. Nesta secção é possível agradecer a todas as fontes de apoio, quer financeiro, quer tecnológico ou de consultoria, assim como contribuições individuais. Cada pessoa citada nesta secção de agradecimentos deve enviar uma carta autorizando a inclusão do seu nome.

REFERÊNCIAS

Os autores são responsáveis pela exactidão e rigor das suas referências e pela sua correcta citação no texto.

As referências bibliográficas devem ser citadas numericamente (algarismos árabes formatados sobrescritos) por ordem de entrada no texto e ser identificadas no texto com algarismos árabes. **Exemplo:** “Dimethylfumarate has also been a systemic therapeutic option in moderate to severe psoriasis since 1994¹³ and in multiple sclerosis¹⁴.”

Se forem citados mais de duas referências em sequência, apenas a primeira e a última devem ser indicadas, sendo separadas por traço⁵⁻⁹.

Em caso de citação alternada, todas as referências devem ser digitadas, separadas por vírgula^{12,15,18}.

As referências são alinhadas à esquerda.

Não deverão ser incluídos na lista de referências quaisquer artigos ainda em preparação ou observações não publicadas, comunicações pessoais, etc. Tais inclusões só são permitidas no corpo do manuscrito (ex: P. Andrade, comunicação pessoal).

As abreviaturas usadas na nomeação das revistas devem ser as utilizadas pelo National Library of Medicine (NLM) *Title Journals Abbreviations* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>

Notas: Não indicar mês da publicação.

Nas referências com 6 ou menos Autores devem ser nomeados todos. Nas referências com 7 ou mais autores devem ser nomeados os 6 primeiros seguidos de “et al”.

Seguem-se alguns exemplos de como devem constar os vários tipos de referências.

Artigo:

Apelido Iniciais do(s) Autor(es). Título do artigo. Título das revistas [abreviado]. Ano de publicação; Volume: páginas.

1. Com menos de 6 autores

Miguel C, Mediavilla MJ. Abordagem actual da gota. *Acta Med Port.* 2011;24:791-8.

2. Com mais de 6 autores

Norte A, Santos C, Gamboa F, Ferreira AJ, Marques A, Leite C, et al. Pneumonia Necrotizante: uma complicação rara. *Acta Med Port.* 2012;25:51-5.

Monografia:

Autor/Editor AA. Título: completo. Edição (se não for a primeira). Vol.(se for trabalho em vários volumes). Local de publicação: Editor comercial; ano.

1. Com Autores:

Moore, K. *Essential Clinical Anatomy*. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

2. Com editor:

Gilstrap LC 3rd, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. *Operative obstetrics*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

Capítulo de monografia:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Relatório Científico/Técnico:

Lugg DJ. Physiological adaptation and health of an expedition in Antarctica: with comment on behavioural adaptation. Canberra: A.G.P.S.; 1977. Australian Government Department of Science, Antarctic Division. ANARE scientific reports. Series B(4), Medical science No. 0126

Documento electrónico:

1. CD-ROM

Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

2. Monografia da Internet

Van Belle G, Fisher LD, Heagerty PJ, Lumley TS. *Biostatistics: a methodology for the health sciences* [e-book]. 2nd ed. Somerset: Wiley InterScience; 2003 [consultado 2005 Jun 30]. Disponível em: Wiley InterScience electronic collection

3. Homepage/Website

Cancer-Pain.org [homepage na Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01; [consultado 2002 Jul 9]. Disponível em: <http://www.cancer-pain.org/>.

PROVAS TIPOGRÁFICAS

Serão da responsabilidade do Conselho Editorial, se os Autores não indicarem o contrário. Neste caso elas deverão ser feitas no prazo determinado pelo Conselho Editorial, em função das necessidades editoriais da Revista. Os autores receberão as provas para publicação em formato PDF para correcção e deverão devolvê-las num prazo de 48 horas.

ERRATA E RETRACÇÕES

A Acta Médica Portuguesa publica alterações, emendas ou retracções a um artigo anteriormente publicado. Alterações posteriores à publicação assumirão a forma de errata.

NOTA FINAL

Para um mais completo esclarecimento sobre este assunto aconselha-se a leitura do *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* do International Committee of Medical Journal Editors), disponível em <http://www.ICMJE.org>.

STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies

	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up <i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls <i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants (b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed <i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed <i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed <i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy (e) Describe any sensitivity analyses

Continued on next page

Results		
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed (b) Give reasons for non-participation at each stage (c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest (c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount)
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time <i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure <i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
Discussion		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
Other information		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at www.strobe-statement.org.